

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 38

POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932.

PAR

ALI CHAMS

Né le 11 septembre 1906 à Téhéran (Perse)

QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TUBERCULOSE

JURY { *Président* : LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* : { PANISSET { Professeurs à l'École Nationale
 LESBOUYRIES { Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1932

**QUELQUES RECHERCHES
EXPÉRIMENTALES
SUR LA TUBERCULOSE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 38

POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

DIPLÔME D'ÉTAT

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932.

PAR

ALI CHAMS

Né le 11 septembre 1906 à Téhéran (Perse)

QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TUBERCULOSE

JURY { *Président* : LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* : { PANISSET { Professeurs à l'École Nationale
 LESBOUYRIES { Vétérinaire d'Alfort

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1932

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général
honoraire des Ecoles Vétérinaires; P.-J. CADIOT,
H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques. . . .	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoo- logie.	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurispru- dence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale; médecine opé- ratoire et ferrure.	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies micro- biennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies.	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale.	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médi- cale	DECHAMBRE. et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale . .	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BRION, GORET, MONVOISIN, MOUSSU (R.), VALADE

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A SA MAJESTÉ IMPÉRIALE

REZA SCHAH PAHLAVI

Notre Auguste Souverain

*Organisateur et Pacificateur
de notre chère Patrie.*

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MÈRE

*Qui a accepté si courageusement
la cruelle nécessité de notre
départ pour la France, que nous
aimions tant et que nous ne
devions plus revoir.*

A NOTRE PÈRE

Le DOCTEUR LESSAN CHAMS,
Professeur d'Ophtalmologie à Téhéran.

*Faible témoignage de notre pro-
fonde affection.*

A NOTRE FRÈRE

Le DOCTEUR GHOLI CHAMS
Professeur agrégé d'ophtalmologie
de la faculté de Médecine de Paris,

A TOUS MES FRÈRES ET SŒURS

A NOTRE ONCLE

SON EXCELLENCE PRINCE ASSADOLAH MIRZA CHAMS
Ancien Ministre de l'Instruction Publique
Gouverneur de Kermanshah

En hommage respectueux.

A NOTRE COUSIN

LE GÉNÉRAL PRINCE DJAHANBANI

Général en Chef des Armées de l'Est,

*Ami de la Science pour lequel
nous avons une affection particulière
et qui nous a toujours
fortement encouragé à nous
perfectionner dans nos études
microbiologiques.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre reconnaissance infinie.*

A TOUS MES PARENTS

A Monsieur le COLONEL RIAZI,

Attaché militaire à Paris

et chef de la Mission militaire Persane en France,

*Qui fut toujours notre chef bien-
veillant et notre guide sûr :*

*Hommage de notre profond
respect.*

A NOTRE ÉMINENT MAITRE

le PROFESSEUR G. MOUSSU

Auprès duquel nous avons toujours trouvé pendant les quatre années passées auprès de lui dans son laboratoire et dans la suite de nos études à Paris : affection, paternelle, exemple de travail et conseils éclairés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance, de notre gratitude et l'assurance que nous ne l'oublierons jamais.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGROUX

Directeur du Cours de microbiologie de l'Institut Pasteur

Qui nous a accueilli dans son laboratoire et a toujours été pour nous un aimable conseiller.

A Monsieur le PROFESSEUR LEMIERRE

*Qui nous a fait grand honneur
en acceptant la présidence de
Jury de notre Thèse.*

A Monsieur le PROFESSEUR PANISSET

A Monsieur le PROFESSEUR LESBOUYRIES

Membres de Jury de notre Thèse,

*Qui nous ont guidés avec maîtrise
pendant toute la durée de nos
études à Alfort, qu'ils trouvent
ici l'expression de notre grati-
tude et notre profond respect.*

A Monsieur le PROFESSEUR E. NICOLAS
Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Qui nous a si bien accueilli pendant toute la durée de nos études, qu'il trouve ici l'hommage de notre très respectueuse reconnaissance.

A TOUS MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

A TOUS MES MAÎTRES
DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

A TOUS MES INSTRUCTEURS DE L'ÉCOLE
DE CAVALERIE DE SAUMUR

A TOUS MES AMIS

QUELQUES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TUBERCULOSE

J'ai, au cours de mes études, été particulièrement intéressé par le problème de la Tuberculose et bien qu'il s'agisse d'une affection relativement rare en mon pays d'origine (Perse), l'attraction que l'étude de cette maladie a exercée sur mon esprit m'a entraîné à entreprendre quelques recherches répondant à mes idées personnelles. J'ai pu poursuivre ces recherches durant trois années grâce à l'obligeance du Professeur Moussu qui a bien voulu mettre à ma disposition dans son service, à Alfort d'abord, à l'Institut National Agronomique ensuite, tous les éléments dont je pouvais avoir besoin comme sujets d'expériences.

Le travail qui suit est le résumé de la partie de ces recherches qui permet de formuler des conclusions pouvant intéresser, et c'est pour cela que j'ai pensé à faire un exposé d'ensemble de ces recherches pour mon sujet de thèse de Doctorat Vétérinaire.

L'idée dominante que je m'étais faite dès le début était la suivante :

La tuberculose est, dans la grande majorité des cas, une maladie à évolution chronique, dont le début insidieux peut rester longtemps inapparent parce que l'infection, la pénétration du bacille tuberculeux ne provoque pas immédiatement de réaction de défense à grand fracas; comme celles que l'on enregistre au cours de certaines maladies aiguës, telles que pneumonie aiguë, angine, rhumatismes, par exemple. La réaction organique à l'infection bacillaire est toute locale, lente

à s'établir, à allure minima pourrait-on dire, comme si le bacille tuberculeux avait un effet suspensif modéré sur les réactions organiques qui traduisent les perturbations du fonctionnement physiologique régulier. Cette propriété spéciale du bacille tuberculeux lui permet de détruire lentement mais sûrement les tissus dans lesquels il s'est installé. Chaque jour qui s'écoule favorise son œuvre de destruction, laquelle peut se poursuivre jusqu'à la mort de l'organisme infecté; ou bien s'immobiliser temporairement en des étapes successives qui ne sont que des étapes de retard dans la marche de l'évolution pathologique spécifique, parce que pour des raisons que nous ignorons la résistance organique se manifeste plus efficace; ou bien, s'immobilise pour une longue durée, se stabilise pourrait-on dire, parce que la défense organique se révèle aussi énergique que la puissance d'envahissement de l'agent microbien. La vie, plus ou moins amoindrie, continue jusqu'à un terme que l'on peut considérer comme presque normal.

Partant de ces conceptions, théoriques si l'on veut, mais tout de même conformes aux constatations de la vie courante, je me suis demandé s'il était possible par un moyen artificiel de modifier la marche des choses, s'il était possible d'exciter les cellules actives de défense et par exemple de renforcer la défense organique; ou même de rendre réfractaires des organismes réceptifs, en provoquant, lors d'une infection primaire, une défense du même ordre; si l'on veut plus simplement et plus exactement une réaction organique, violente, générale comme celle que l'on détermine par l'injection d'essence de térébenthine.

Telle est la conception qui m'a guidé dans la série des recherches faisant l'objet de ce travail dont les chapitres sont :

1^o Contribution à l'étude de l'action de l'essence de térébenthine sur le bacille tuberculeux (bacille bovin) de culture artificielle : culture, vitalité, virulence, etc...;

2^o Contribution à l'étude de l'action des bacilles térében-

thinés (tués par l'essence de térébenthine) en injections sous-cutanées, ou intra-veineuses, sur la résistance à l'infection virulente chez les sujets inoculés;

3^o Contribution à l'étude de l'action des bacilles térébenthinés (tués par l'essence de térébenthine) en inhalations, sur la résistance à l'infection virulente par les mêmes voies, chez les sujets inhalés;

4^o Héritéité de résistance à la tuberculose expérimentale;

5^o Contribution à l'étude du diagnostic sérologique de la tuberculose à l'aide des émulsions bacillaires térébenthinées.

D'autres recherches sont en cours, en particulier sur des tentatives d'augmentation de résistance à la suite des injections combinées, intra-veineuses, et sous-cutanées chez la chèvre; elles ne sont pas encore terminées. Elles feront l'objet de publications ultérieures.

Je crois pouvoir indiquer que des expériences analogues (action d'émulsion de PREISZ-NOCARD dans l'essence de térébenthine sur l'organisme) ont été faites en vue de vaccinations expérimentales; d'autres avec l'émulsion térébenthinée homogénéisée de sérum spécifique (par l'alcool) au point de vue du traitement. Ces recherches feront l'objet de publications particulières.

CHAPITRE PREMIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DE L'ESSENCE DE TÉRÉBENTHINE SUR LE BACILLE TUBERCULEUX DE CULTURE ARTIFICIELLE

Émulsion térébenthinée de bacille de Kock

Le bacille tuberculeux s'émulsionne facilement dans l'essence de térébenthine. Si on l'observe de près, on voit une sorte d'agglutination des bacilles au moment où on l'introduit dans l'essence.

En l'agitant fortement dans des flacons à billes, il s'émulsionne et rend l'émulsion lactescente, plus ou moins homogène. Cette émulsion agitée avec de l'eau devient blanchâtre et l'émulsion surnage sans que le bacille passe dans celle-ci.

Modification d'acido résistance de bacilles par l'essence de térébenthine

PÉDRA DOMINGO et EMMANUEL PIERA prétendent que l'essence de térébenthine dissout la substance acido-résistante intra-granulaire des bacilles tuberculeux adultes, et la substance intra-granulaire et les granulations des vieux bacilles tuberculeux.

Son action est nulle sur les bacilles tuberculeux jeunes et les granulations des adultes.

Voici leur technique: ils prennent des bacilles cultivés sur

milieu solide de BESREDKA, ils sont triturés, après dessèchement; cette poudre bacillaire est mise en contact pendant six heures, à la température du laboratoire, avec de l'essence de térébenthine indigène. On centrifuge, puis on décante l'essence de térébenthine, on émulsionne de nouveau les bacilles dans l'essence, qui à son tour est centrifugée et décantée au bout de deux heures. Le sédiment est desséché, trituré et émulsionné dans de l'eau; ces émulsions servent à faire des frottis que l'on colore par les méthodes de Ziehl, Gram.

Nous avons examiné directement la modification d'acido-résistance en faisant des frottis de l'émulsion térébenthinée (agitée pour homogénéiser dans des flacons à billes) et colorés tels quels sur la lame.

Le frottis de vingt-quatre heures d'une émulsion de 1 cgr. 1/2 par 1 centimètre cube d'essence rectifiée, agitée dix minutes, montre que l'acido-résistance de bacilles est conservée, les bacilles se montrent en forme de bâtonnets contenant des granules. Il semble qu'il y ait une action sur la substance inter-granulaire (culture de 2 mois sur pomme de terre).

Cinq jours après pas de modification d'acido-résistance;

Huit jours après, l'acido-résistance est plus faible;

Douze jours après les bacilles se montrent pâles et se fixent mal sur la lame.

Il faut insister beaucoup.

Le frottis de vingt-trois jours de contact révèle quelques bacilles acido-résistants, à côté d'autres qui ne le sont que peu.

L'émulsion d'un an présente des bacilles pâles, en forme de bâtonnets avec des granules à l'intérieur, alors que l'essence n'a que peu d'action sur la culture d'un mois.

Il semble d'autre part que plus les bacilles vieillissent, plus les cultures sont vieilles, et plus l'action de l'essence est accrue; d'ailleurs la vitalité des bacilles semble être en effet en rapport avec cette action.

ACTION ANTISEPTIQUE DE L'ESSENCE DE TÉRÉBENTHINE SUR LE BACILLE DE KOCH

GALTIER prétend que le virus tuberculeux de cobaye émulsionné dans l'eau et additionné de 1 c. c. $1/2$ d'essence de térébenthine pour 2 centimètres cubes d'émulsion virulente est stérilisé en dix-huit heures.

Une émulsion tuberculeuse additionnée d'une égale quantité d'essence de térébenthine inoculée après 25-40-60 ou 90 minutes n'était pas stérilisée, mais a provoqué une tuberculose à évolution lente.

Il en est de même si on diminue la quantité d'essence ajoutée au mélange, tout en augmentant la durée du contact.

Le virus tuberculeux frais, émulsionné dans l'essence est affaibli au bout de peu de temps et si l'on inocule le mélange, l'action pathogène du virus est encore amoindrie.

Nous avons essayé d'ensemencer sur pommes de terre glycélinées l'émulsion bacillaire térébenthinée, après dix minutes, un quart d'heure, une demi-heure et une heure de contact, toutes les cultures sont restées stériles.

D'autre part, dans une autre série de recherches, on a constaté que la présence de l'essence empêche le bacille de se développer :

Sur une série de tubes de pommes de terre glycélinées et stérilisées, on a mis I goutte, II gouttes à III gouttes d'essence, étalées sur les pommes de terre, puis ensemencées avec des bacilles vivants; ceux-ci ne poussent pas, même après deux mois, trois mois conservés à l'étuve, alors que d'autres

bacilles de même origine poussent très bien sur milieu normal.

Si on met l'essence dans l'eau glycinée avant de passer les tubes à l'autoclave, c'est-à-dire avant la stérilisation, l'essence s'évapore sans doute en totalité et le bacille pousse si on ensemence sur ces tubes ainsi préparés; c'est du moins ce que nous avons vu.

Il semble donc que la présence de l'essence empêche le développement du bacille.

Injectons sous-cutanées de Bacilles thérébentinés.

Rapidité d'action de l'essence de thérébentine.

L'inoculation d'émulsion bacillaire thérébenthinée après quinze minutes de contact seulement, bien agitée reste sans accidents de généralisation, surtout si le bacille est âgé.

Le bacille jeune est un peu plus résistant.

Au bout de dix minutes de contact, les bacilles sont vivants, l'inoculation de 1/10^e de centimètre cube d'une émulsion de 2 centigrammes par centimètre cube donne une tuberculose à marche chronique qui tue le cobaye après dix mois et plus.

Il semble qu'il y a une action phagocytaire dans ce cas-là.

Sur une autre série de cobayes qui reçoivent la même quantité d'émulsion, l'injection de 1/10^e de centimètre cube, plus 9/10^e de centimètre cube d'eau saccharosée isotonique tue le cobaye en 4 à 5 mois.

Il semble que l'eau saccharosée annihile l'excitation de défense phagocytaire faite par la thérébenthine.

Les inoculations d'émulsions bacillaires thérébenthinées, après des temps de contact variables, chez le cobaye, le lapin et le chien démontrent l'action antiseptique de l'essence sur le bacille.

EXPÉRIENCE. — Deux cobayes n° 1 et 2 reçoivent au pli de l'aîne droite, le n° 1, 1 centimètre cube d'émulsion de bacilles thérében-

thinés âgés de 16 jours et conservés au laboratoire à une concentration de 50 centigrammes dans 30 centimètres cubes d'essence.

Le n° 2, 1/2 centimètre cube.

Après quarante-huit heures, le n° 1 présente une plaie qui suppure, le n° 2 à son tour présente une tuméfaction douloureuse. Neuf jours après l'inoculation, la suppuration diminue et tend à disparaître; vingt jours après on constate la cicatrisation de la plaie, pas de réaction ganglionnaire et tout disparaît.

Deux mois plus tard, ces deux cobayes furent sacrifiés et n'ont présenté aucune lésion.

Dans le cas où on inocule une faible quantité d'émulsion 1/10^e de centimètre cube par exemple, on produit une hypertrophie ganglionnaire qui met trois à quatre mois à se résorber, sans ulcération locale.

Ces ganglions hypertrophiés utilisés pour réinoculations ne provoquent jamais de tuberculose en série.

EXPÉRIENCE. — Six cobayes jeunes reçoivent au pli de l'aîne droite 1 centimètre cube de l'émulsion de bacille dans l'essence de térébenthine, après contact pendant dix minutes et émulsion dans des flacons à billes. Culture de bacilles bovins sur pommes de terre, proportion de 3 centigrammes de bacilles par centimètre cube d'essence.

Après vingt-quatre heures les cobayes présentent une inflammation nette, puis celle-ci se résorbe après sept à huit jours, sans ulcération.

Vingt-six jours après, légère réaction ganglionnaire chez quelques-uns.

Tous les six meurent après 7 à 8 mois au plus tard avec des lésions de tuberculose généralisée.

Une autre série de 4 cobayes inoculés de la même façon, le même jour, la même émulsion, mais seulement après un contact d'une demi-heure (émulsion très homogène) n'ont présenté aucune lésion tuberculeuse interne, ayant été sacrifiés au bout de 2, 4, 5 et 6 mois.

EXPÉRIENCE. — Une chienne reçoit à la pointe du sternum 2 centimètres cubes d'émulsion à 1 cg. 6 par centimètre cube, émulsion

sion de sept jours de contact; deux jours après la bête présente une tuméfaction suivie d'abcédation un peu plus tard.

Cinq jours après on retire du pus que l'on inocule à deux jeunes cobayes, ceux-ci n'ont jamais présenté de lésions tuberculeuses.

D'ailleurs, la chienne a été sacrifiée cinq mois après l'inoculation et n'a présenté aucune trace de lésion. (Il est vrai que le bacille bovin se développe mal chez le chien, d'après le professeur Moussu).

CHAPITRE II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES BACILLES TÉRÉBENTHINÉS EN INJECTIONS SOUS-CUTANÉES OU INTRA-VEINEUSES

Modifications des bacilles dans les abcès de fixation Essai d'immunisation par injections sous-cutanées.

Les injections sous-cutanées d'émulsion térébenthinée de bacilles de Koch ont des effets différents suivant les sujets.

Chez le cobaye, les hautes doses 1/2 centimètre cube à 1 centimètre cube produisent des abcès qui s'ouvrent en deux à trois jours, sans hypertrophie ganglionnaire, alors que 1/10^e à 2/10^e de centimètre cube ne produisent pas d'abcès fluctuant local, mais une réaction ganglionnaire.

Il semble que l'hypertrophie ganglionnaire dans le deuxième cas soit due à la pénétration de bacilles par voies lymphatiques alors que dans le premier cas, les bacilles ont été rejetés par l'abcédation qui s'ouvre et les élimine.

Les bacilles après quelques jours d'inoculation semblent être transformés dans leur morphologie.

A l'examen microscopique du pus de l'abcès de la chienne citée précédemment les bacilles se montrent sous forme de petits granules acido-résistants agglutinés dans des vacuoles.

On constate un afflux leucocytaire avec formation de petites sphérules de graisse, montrant la dégénérescence des leucocytes.

Chose curieuse, ces bacilles se fixent mal sur les lames; il

suffit de passer la lame au xylol pour en faire partir un grand nombre.

Seize jours après, la chienne a présenté un petit ulcère qui a guéri à la longue.

Chez la chèvre l'injection sous-cutanée d'une dose de 1 centimètre cube ou 2 centimètres cubes même, ne produit pas d'abcès en général. Il en est de même chez les grands ruminants, l'injection sous-cutanée d'essence de térébenthine produit une réaction violente sans abcédation.

On constate ensuite une hypertrophie ganglionnaire qui disparaît à la longue, avec évolution d'une lésion fibreuse d'induration locale au point d'injection, sans ulcération.

*
* * *

Connaissant l'action de l'essence de térébenthine sur les bacilles et bien qu'il soit établi que des bacilles tués par des moyens variés ne confèrent pas d'immunité de quelque importance contre la tuberculose, il était tout indiqué de rechercher si les bacilles térébenthinés se comporteraient autrement que des bacilles tués par la chaleur par exemple.

Pour effectuer ce contrôle, nous avons procédé à différentes séries d'essais.

L'inoculation sous-cutanée à plusieurs reprises produit par comparaison avec l'évolution naturelle de l'infection une résistance de un à deux mois chez les animaux vaccinés avec une forte dose de bacilles.

Les témoins meurent avec des lésions généralisées, alors que les vaccinés pendant le même délai, présentent des lésions locales et ganglionnaires correspondantes.

EXPÉRIENCES : COBAYES.

On prépare une série de 6 cobayes avec 1/4 de centimètre cube d'émulsion térébenthinée à 2 centigramme par centimètre cube, bacilles cultivés sur des betteraves glycérinées.

On inocule un cobaye « A » avec cette émulsion après contact pendant une heure et demie; puis un autre cobaye « B » avec émulsion après contact pendant deux heures et demie. Vingt-deux jours après le cobaye « B » ne présente rien, le cobaye « A » un peu d'induration locale sans induration ganglionnaire.

Un mois après la première inoculation le « B » reçoit 1/4 de centimètre cube d'émulsion térébenthinée à 3 centigrammes par centimètre cube après contact pendant une demi-heure au pli de l'aîne gauche, culture d'un mois sur pomme de terre.

Le cobaye « A » présente après quarante jours un large ulcère sans hypertrophie ganglionnaire.

Quatre autres cobayes « C » et « D » reçoivent 1/2 centimètre cube d'émulsion térébenthinée bacillaire de 3 centigrammes par centimètre cube, culture d'un mois, après contact d'un quart d'heure, au pli de l'aîne gauche.

Les deux autres cobayes « E » et « F » reçoivent 1/2 centimètre cube de cette même émulsion, après contact pendant une demi-heure.

Douze jours après l'inoculation « C » et « D » présentent un peu d'induration locale, pas d'hypertrophie ganglionnaire.

« E » et « F » présentent une ulcération locale.

Tous les 6 cobayes « A » et « B » après quatre-vingts jours, « C-D-E-F » après cinquante jours de l'inoculation, reçoivent 1/4 de centimètre cube d'injection d'émulsion térébenthinée de 2 centigrammes par centimètre cube dans le pli de l'aîne gauche, émulsion de douze jours.

Seize jours après cette dernière inoculation tous les cobayes présentent des réactions ganglionnaires et des ulcérations locales.

Quarante-deux jours plus tard, on soumet à l'épreuve virulente les cobayes « A, C et E » ainsi que deux témoins neufs n^{os} I et II.

Tous les cinq reçoivent 1/2 centimètre cube d'une émulsion de lésions naturelles nodulaire et ganglionnaire virulentes correspondant à peu près à 1 centigramme de lésion pour chacun, au pli de l'aîne droite.

Leurs poids avant l'inoculation étaient les suivants :

N ^o I	677 gr.
N ^o II	882 —
A.	624 —
C.	708 —
E.	713 — (femelle en gestation).

Le 20 avril 1930, trente jours après l'inoculation virulente, les cobayes témoins I et II présentent une hypertrophie ganglionnaire, très caractérisée et des ulcérations larges, alors que chez les vaccinés on ne constate qu'une petite hypertrophie locale, mais en plus un réveil de réaction sur les ganglions du côté opposé.

Un mois et demi après l'inoculation virulente les poids sont les suivants :

N ^o I.	570 gr.
N ^o II.	781 —
A.	682 —
C.	752 —
E.	628 — (cette femelle a mis bas).

Sept semaines après l'inoculation virulente le N^o 11 témoin est mort. L'autopsie révèle des lésions classiques de tuberculose généralisée, le foie est atteint en bloc; la rate hypertrophiée plus de dix fois son volume normal, pleine de nodules.

Le poumon révèle la présence de lésions nodulaires (une vingtaine), les ganglions sont hypertrophiés avec pus caséeux.

On sacrifie le même jour un vacciné le « C ». On constate la présence de trois petits nodules sur la rate, rien au foie, rien sur le poumon, pas de lésion pulmonaire. Tous les organes sont de volume normal.

Cinq jours plus tard, le N° 1 témoin meurt, mêmes lésions que le précédent.

Un vacciné « A » a été sacrifié, quatre-vingt-un jours après l'inoculation virulente, il présente des lésions locales avec des lésions caséeuses du ganglions correspondant. Le ganglion sous-lombaire est hypertrophié, la rate de volume normal avec quelques petites lésions insignifiantes, le foie et les reins normaux.

Le « E » est mort trois mois après l'inoculation virulente avec tuberculose généralisée, le foie et la rate présentent notablement moins de nodules tuberculeux que les témoins par la simple comparaison des pièces conservées des témoins.

Les trois cobayes restants « B-D-F », ne présentant rien pésent :

« B ».		952 gr. (femelle en gestation).
« D ».		679 —
« F ».		730 —

Je décide alors de les soumettre à ce moment, c'est-à-dire trois mois après la dernière injection vaccinnante à une inoculation virulente ainsi que trois autres témoins N° 3-4-5 pesant 450 grammes, 518 grammes et 830 grammes.

Tous reçoivent une injection virulente au pli de l'aîne droite (émulsion ganglionnaire), tuberculose bovine naturelle.

Deux jours après cette dernière inoculation, les vaccinés présentent une réaction locale, et un réveil de réaction ganglionnaire du côté opposé, alors que les témoins ne présentent encore rien.

Vingt-et-un jours après l'inoculation virulente, les témoins montrent une réaction ganglionnaire, ainsi qu'un vacciné; rien sur les deux autres.

Les poids de ces cobayes sont les suivants :

« B ».		738 gr.
« D ».		658 —
« F ».		765 —

Alors que les témoins pèsent :

3	491 gr.
4	565 —
5	831 —

Cinquante-cinq jours après l'inoculation virulente, un des vaccinés a été tué accidentellement (le vacciné à hypertrophie ganglionnaire), l'autopsie révèle des lésions locales avec hypertrophie ganglionnaire correspondante, pas d'autre chose.

Le même jour, on sacrifie un témoin le N° 3, il présente des lésions ganglionnaires locales et des lésions viscérales; les ganglions sous-lombaires sont caséeux, la rate hypertrophiée présente une dizaine de nodules tuberculeux.

Un témoin a été tué huit semaines après l'inoculation. A l'autopsie il présente des lésions locales, des altérations caséeuses des ganglions inguinal et sous-lombaire; la rate hypertrophiée présente plus de vingt nodules tuberculeux.

Un des deux vaccinés restants montre une petite hypertrophie ganglionnaire au bout de neuf semaines; l'autre rien.

Vingt-deux jours plus tard, c'est-à-dire onze semaines après l'inoculation virulente, un vacciné est tué : hypertrophie ganglionnaire locale et quelques nodules sur la rate.

Le dernier témoin est tué, l'autopsie permet de relever des lésions généralisées classiques, tous les ganglions atteints, poumon, foie et rate très augmentés de dimensions remplis de nodules avec hypertrophie. On sacrifie le vacciné « B » restant,

cent jours après l'inoculation; il présente des lésions locales : caséification avec hypertrophie du ganglion inguinal, ganglions sous-lombaire hypertrophiés fibreux; rien d'autre.

Expériences sur des cobayes.

Pour diminuer le pouvoir irritant de l'essence de térébenthine en injections intra-veineuses chez des chèvres, j'avais eu l'idée à la même époque (voir expériences ci-après), d'incorporer de l'huile de foie de morue aux émulsions térébenthinées. C'est la raison pour laquelle, dans les expériences ci-dessous, les injections d'émulsions bacillaires térébenthinées sont qualifiées térébenthinées huilées.

Le 5 décembre 1930, dix cobayes reçoivent au pli de l'aîne droite 1/10 de centimètre cube d'émulsion térébenthinée huilée titrée 3 centigrammes par centimètre cube d'essence, plus 2 centimètres cubes d'huile de foie de morue) émulsion faite depuis quatre mois (dose effective 1 milligramme de bacilles).

Dix jours après les ganglions sont hypertrophiés; pas de tendance à l'ulcération locale; ces cobayes reçoivent 1/10 centimètre cube d'émulsion en injection sous cutanée au pli de l'aîne gauche.

Seize jours après cette deuxième intervention, on injecte à nouveau 1/10 centimètre cube au pli de l'aîne droite.

Puis le 4 janvier 1931, une nouvelle et dernière injection du côté gauche (toutes ces injections provenaient de l'émulsion citée plus haut).

Inoculation virulente. — Un mois après cette dernière épreuve on pratique l'inoculation virulente d'une émulsion de 2 centigrammes par centimètre cube, culture de souche bovine (culture de l'Institut Pasteur).

Deux témoins et trois vaccinés reçoivent 1/10 de centimètre cube de cette émulsion virulente; deux autres témoins avec trois vaccinés 1/4 de centimètre cube et enfin deux témoins avec trois vaccinés 1/2 centimètre cube.

Un vacciné a été gardé comme témoin.

Six jours après cette inoculation tous les neuf vaccinés inoculés de bacilles virulents présentent un réveil de défense (hypertrophie ganglionnaire) du côté de la dernière injection térébenthinée supposée prémunisante.

Le vacciné témoin et les témoins ne présentent rien.

Quatre-vingt-douze jours après l'inoculation virulente, un témoin meurt avec lésions généralisées.

Cent un jours après l'inoculation virulente, un témoin (1/2) meurt avec des lésions généralisées classiques, lésions locales ganglionnaires, lésions du foie et de la rate hypertrophiées et farcis de nodules tuberculeux, poumon plein de tubercules (série 1/2 c. c.).

Un vacciné qui a reçu 1/2 centimètre cube d'émulsion est tué, pour la comparaison, cent quatre jours après l'inoculation virulente : il présente des lésions locales avec hypertrophie et caséification des ganglions correspondants et deux nodules dans la rate, sans hypertrophie de celle-ci.

Cent vingt-deux jours après, un vacciné n'ayant reçu que la dose virulente 1/4 centimètre cube, meurt accidentellement, et ne présente que des lésions locales.

Un autre vacciné (1/2 c. c.) meurt avec des lésions classiques.

Cent quarante-huit jours après l'inoculation virulente un vacciné (1/2 c. c.) meurt avec des lésions généralisées classiques.

Un autre vacciné (1/4 c. c.) est mort après six mois, avec des lésions locales, le foie et la rate présentant de gros foyers tuberculeux, ressemblant aux lésions de l'espèce bovine. Pas de lésions pulmonaires.

Le 4 août 1931, un témoin (1/4 c. c.) est mort avec des lésions généralisées, mais peu de lésions pulmonaires.

Un autre témoin (1/4) est mort le 10 août avec des lésions généralisées.

Les 20 et 22 de ce même mois, deux cobayes témoins (1/10) meurent avec des lésions généralisées classiques.

Le 25 août encore un autre cobaye vacciné est mort accidentellement sans aucune lésion apparente.

Le 27 août, un vacciné est mort, l'autopsie présente des lésions locales et générales. Trois gros nodules sur le foie.

Le 28 août, un vacciné est mort, lésions généralisées.

Le dernier sujet ayant reçu les injections immunisantes mais non l'injection virulente est en bonne santé à la fin de l'expérience et même à la date du 27 octobre 1931.

Quelles conclusions tirer de ces expériences?

Incontestablement il semble bien qu'il y ait eu augmentation manifeste de résistance à l'infection chez les vaccinés, ou tout au moins résistance à la rapidité de marche de cette infection. C'est là ce qui a été constaté par d'autres chercheurs

dans des expériences plus ou moins complexes; mais il apparaît, sans préjuger de rien, qu'il y a utilité à varier et à multiplier ces essais avec des doses limitées, ce que nous faisons actuellement.

Ce qui est certain, c'est que les inoculations de bacilles térébenthinés, chez les cobayes, modifient l'évolution de la tuberculose expérimentale et retardent la rapidité de marche des lésions, par comparaison avec ce qui se passe chez les témoins soumis à la même épreuve.

Expérience sur des Chèvres.

Le 31 janvier 1929, j'injecte à une chèvre, en injection sous-cutanée sous la pointe sternale, 2 centimètres cubes d'émulsion de 50 centigrammes de bacilles pour 30 centimètres cubes d'essence rectifiée, après contact pendant vingt-quatre heures.

La température de l'animal monte un peu pendant quelques jours, puis redevient normale. Après vingt-quatre heures l'animal présente une grosse tuméfaction locale.

Quarante-huit heures après, la tuméfaction semble devenir un peu fibreuse, plus étendue et douloureuse. La réaction commence à disparaître peu à peu le treizième jour.

Trente-cinq jours après l'inoculation, on fait la tuberculinisation intra-dermique, elle est positive.

Le 37^e jour après l'inoculation, cette chèvre reçoit, ainsi qu'un témoin, à la face interne de la cuisse droite, 2 centimètres cubes de lésions nodulaires et ganglionnaires de lésion naturelle d'origine bovine.

Témoin. — Six mois et quelques jours après cette inoculation le témoin meurt. L'autopsie présente des lésions du ganglion inguinal, des lésions de la rate, des ganglions mésentériques, qui sont caséifiés et des lésions pulmonaires.

Vacciné. — Quinze mois et quelques jours après, la vaccinée meurt. L'autopsie révèle de l'hydro-thorax, des lésions locales, rate et foie indemnes, ganglions médiastinaux atteints, quelques petits foyers dans le poumon, lésions non calcifiées.

Le résultat est donc de même ordre que celui qui avait été obtenu avec les cobayes. Augmentation de résistance, retard

dans l'évolution de l'infection, lésions moins massives que chez le témoin.

Essais par inoculations intra-veineuses.

En général un lapin adulte supporte bien 1 /4 de centimètre cube d'essence de térébenthine pure, en injection intra-veineuse. C'est la donnée de départ pour l'emploi des injections intra-veineuses de bacilles térébenthinés.

Il peut se produire à la suite de ces injections une légère inflammation endoveineuse, qu'il s'agisse d'une première injection d'émulsion bacillaire térébenthinée ou d'essence de térébenthine simple; il n'en est plus ainsi pour une seconde inoculation.

A la suite d'une première injection intra-veineuse le lapin devient beaucoup plus sensible lorsqu'il s'agit d'émulsions bacillaires, de sorte que si l'on inocule le lendemain, ou quelque temps après, même un mois plus tard une dose de 1 /4 de centimètre cube, on produit la mort rapide par une sorte de phénomène anaphylactique avec une congestion pulmonaire terrible, très intense, pouvant aller jusqu'à l'hémorragie et l'hémoptysie.

Plus l'intervalle des deux injections sera éloigné, plus la mort sera lente, due plutôt, avec le temps, à l'œdème qu'à l'hémorragie.

Après une première injection intra-veineuse, on sensibilise les sujets d'expériences; de sorte que même à la suite d'une seconde inoculation, sous-cutanée, ou intra-dermique, on obtient une réaction énorme avec œdème local très accusé.

Les grandes espèces peuvent supporter plusieurs injections intra-veineuses, j'ai injecté jusqu'à 8 centimètres cubes d'essence de térébenthine pure à une chèvre, par dose de 1 centimètre cube par jour, tous les deux jours.

L'animal présentait à la suite d'une seconde injection un

peu d'accélération respiratoire et du relâchement des sphincters; cet état durait une demi-heure, puis tout rentrait dans l'ordre normal.

Chose curieuse alors que 1 centigramme de bacilles tués par la chaleur, en émulsion dans de l'eau produisent, par injection intra-veineuse, des nodules tuberculeux pulmonaires après un certain temps, l'injection de la même dose de bacilles émulsionnés dans l'essence de térébenthine ne produit pas de lésions milliaires pulmonaires visibles.

A l'examen microscopique de frottis du parenchyme pulmonaire on découvre des bacilles acido-résistants plus ou moins modifiés dans leurs formes, mais on ne voit pas se développer de lésions d'apparence tuberculiforme.

EXPÉRIENCE. — Le 15 décembre 1930. Un lapin et une lapine, sont inoculés avec 1/2 centimètre cube d'émulsion térébenthinée de bacilles de Koch, plus huile de foie de morue (1 c. c. d'émulsion plus 2 c. c. d'huile).

Quarante jours plus tard, le mâle reçoit une seconde inoculation 1/2 centimètre cube d'une émulsion datant de quatre mois, il meurt le 10 février 1931 avec un œdème pulmonaire très accentué sans autres lésions.

Trois mois après la lapine est sacrifiée. Son autopsie ne révèle rien de particulier, pas de lésions; l'animal est en bon état de santé, très gras, pas de lésions à apparence tuberculeuse, pas de lésions milliaires ou nodulaires pulmonaires, dans ces deux cas.

EXPÉRIENCE. — Deux jeunes lapins n^{os} 1 et 2 reçoivent à la date du 15 novembre 1930, en injection intra-veineuse auriculaire 1/2 centimètre cube d'émulsion térébenthinée huilée titrée à 5 milligrammes de bacilles térébenthinés.

Ils présentent une légère accélération respiratoire immédiatement après l'injection, mais la bête n^o 2 meurt le lendemain avec une congestion pulmonaire intense.

Elle est remplacée le 17 novembre 1930 par une jeune lapine n^o 3 qui est injectée avec 1/4 centimètre cube d'émulsion térébenthinée huilée, soit avec une dose de 2 mgr. 1/2 seulement de bacilles térébenthinés, moitié de la dose de la survivante de la première injection. Pas de troubles appréciables.

Trois jours après ce n^o 3 reçoit en injection sous-cutanée 1/4 centimètre cube d'émulsion térébenthinée au titre de 3 centigrammes

par centimètre cube au pli de l'aîne droite; le n° 1 la dose de 1 centimètre cube d'une émulsion très homogène après vingt minutes de contact de bacilles dans l'essence de térébenthine rectifiée.

Quatre jours après l'inoculation, on constate un énorme œdème local et de la difficulté de démarche.

Vingt-cinq jours après, on perçoit encore l'œdème local avec des lésions sous-cutanées non ouvertes.

Le 29 décembre 1930 le n° 3 reçoit avec beaucoup de lenteur et de prudence une nouvelle injection intra-veineuse de 1/4 centimètre cube de la même émulsion. Il présente un peu d'accélération respiratoire, mais pas d'accident consécutif.

INJECTION VIRULENTE. — Le 25 janvier 1931 un jeune témoin pesant 3 kg. 130 et les deux vaccinés n° 1 : 2 kg. 480, n° 2 : 2 kg. 600 reçoivent en injection intra-veineuse 1 milligramme de bacilles virulents dans 1/2 centimètre cube d'eau stérile.

Vingt jours après, les poids sont les suivants :

Le témoin n° 4	3 kg. 171
Le témoin n° 1	2 kg. 759
Le témoin n° 3	2 kg. 929

Le 14 mars le témoin, encore en bon état d'embonpoint, apparent, meurt. A l'autopsie, il présente des altérations de dégénérescence du foie avec hypertrophie énorme, granulie pulmonaire; tout le parenchyme présente des nodules de la grosseur d'une tête d'épingle, granulie généralisée.

Le 4 avril 1931, le n° 1 meurt avec des lésions de pneumonie tuberculeuse, des altérations du foie caractéristiques de ce que l'on appelle le foie muscade, mais pas de granulie.

Par comparaison, ces deux lésions pulmonaires sont nettement différentes.

Le 26 avril 1931 le n° 3 meurt à son tour. Son autopsie décèle de la pneumonie tuberculeuse lobaire, des altérations du foie muscade, pas de nodules, ni de granulations tuberculeuses distinctes.

Rappelons que l'inoculation virulente était très forte, et que cette inoculation expérimentale devrait être de l'ordre du centième ou du millième de milligramme, ce qui montre une réelle résistance et différence de lésions obtenues, entre vaccinés et témoins. Cette résistance plus grande est bien intéressante, sans que l'on puisse en tirer d'autre conclusion actuellement.

2^e EXPÉRIENCE. — Le 8 mai 1931, une lapine blanche a reçu dans la veine une émulsion de bacilles térébenthinés du 31 mars 1931,

1/4 de centimètre cube d'une concentration de 3 cg. 5, par centimètre cube.

La lapine n'est pas incommodée en apparence, essence térébenthine de Bordeaux; rien d'anormal dans les suites immédiates.

Le 6 juin 1931, on lui fait une injection intra-dermique 1/4 centimètre cube d'émulsion térébenthinée à la face interne de l'oreille (émulsion du 8 mai). Cette inoculation surtout intra-dermique produit une énorme réaction par rapport aux autres points.

Il semble que le lieu d'inoculation soit un bon choix pour les injections intra-dermiques.

Le lendemain de l'inoculation, l'oreille se présente sous forme d'un gros boudin, énorme, œdémateux, chaud, et cette réaction dure très longtemps, à peu près deux mois.

INJECTION VIRULENTE. — Le 25 juillet 1931, cette lapine et un témoin reçoivent 1/5 de milligramme de bacilles virulents en émulsion dans 1 centimètre cube d'eau bouillie, refroidie en injection intra-veineuse, culture de cinq semaines.

Le témoin meurt fin août et le vacciné fin septembre.

CONCLUSIONS. — Les essais d'immunisation par voie intra-veineuse, suivis d'infection expérimentale par la même voie donnent, chez le lapin, des résultats en apparence un peu plus favorable que ceux obtenus par injection sous-cutanée (tout au moins sur un lot d'expérience) chez le cobaye.

CHAPITRE III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DES BACILLES TÉRÉBENTHINÉS. EXPÉRIENCE PAR INHALATIONS D'ÉMULSIONS TÉRÉBENTHINÉES SUIVIES D'INHALATIONS VIRULENTES.

Pour rechercher si des inhalations d'émulsions bacillaires térébenthinées auraient une influence quelconque sur l'évolution ultérieure d'une tuberculose virulente par inhalation, les expériences ci-après furent entreprises à la date du 18 janvier 1931.

On utilise pour cette expérience une petite chambre vitrée spécialement construite depuis longtemps pour cet usage, pourvues d'orifices supérieurs et inférieurs permettant à volonté une ventilation minima d'air filtré sur coton, afin de pouvoir, prévenir, surveiller et éviter les accidents respiratoires dans les inhalations prolongées. Les pulvérisations d'émulsions, faites à la partie supérieure de la chambre pouvaient être réglées et surveillées de l'extérieur même, sans risques pour l'opérateur.

Toutes manifestations respiratoires anormales, chez les sujets d'expériences, pouvaient être notées de l'extérieur, permettant d'intervenir aussitôt s'il y avait lieu.

INHALATIONS PRÉMUNISANTES. — Première inhalation de une demi-heure de durée pour deux pulvérisations successives de quelques minutes, à un quart d'heure d'intervalle, pratiquée sur dix cobayes. Au bout d'une demi-heure le renouvellement d'air étant trop limité, les inhalés présentent de l'accélération respiratoire,

de la difficulté respiratoire, avec signes d'asphyxie progressive, favorables d'ailleurs à l'obtention du but recherché : la pénétration des germes dans la canalisation respiratoire.

Le lendemain on soumet dix autres cobayes à une inhalation de même type et exactement de la même façon.

Le 25 janvier, on fait subir à tous, une nouvelle inhalation supposée prémunisante, de une heure de durée.

Le 2 février, une troisième inhalation de une heure.

Le 8 février, une quatrième et dernière inhalation de une heure de durée, mais avec trois pulvérisations de quelques minutes chaque fois, à intervalles réguliers, c'est-à-dire de vingt minutes en vingt minutes.

INHALATIONS VIRULENTES. — Le 15 mars, c'est-à-dire cinq semaines plus tard, on divise ces supposés prémunisés en trois lots.

Premier lot. — Quatre vaccinés et quatre témoins sujets neufs reçoivent simultanément une seule inhalation virulente émulsion de 50 cg. de bacilles tuberculeux dans 100 c. c. d'eau bouillie refroidie, 3 pulvérisations dans une heure.

Deuxième lot. — Quatre sujets ayant subi les inhalations bacillaires térébenthinées précédentes et quatre témoins neufs, sont soumis ensemble à deux inhalations virulentes, aux dates des 15 mars et 20 mars 1931, puis ensuite conservés tels.

Troisième lot. — Quatre sujets préalablement inhalés avec les émulsions térébenthinées comme les précédents et quatre témoins neufs, sont soumis en commun à trois inhalations virulentes de une heure de durée aux dates des 15 mars, 20 mars et 25 mars 1931.

Le début de la mortalité commença à la date du 2 mai 1931 chez les témoins ayant subi trois inhalations virulentes, comme il fallait s'y attendre, elle se poursuivit de façon assez régulière toute l'année, sur les témoins et sur les inhalés; et au 31 décembre 1931, il y avait encore trois survivants parmi les sujets inhalés n'ayant subi qu'une seule inhalation virulente.

Cette expérience, si elle répond mieux à ce qui peut se passer dans les contaminations accidentelles dans le milieu extérieur, a contre elle de ne pouvoir apprécier la quantité de germes, morts ou infectants, pénétrant dans les voies respiratoires, quantité qui paraît devoir être assez variable selon les individus.

Mais, contrairement à ce que l'on eût pu espérer *a priori*,

les différences portant sur la durée, la rapidité d'évolution et l'étendue des lésions, chez les témoins et chez les supposés prémunis, furent bien moins accentuées pour ces séries d'expériences, que pour celles se rapportant aux essais par injections sous-cutanées ou intra-veineuses.

Chez les sujets ayant subi trois inhalations virulentes ou deux inhalations virulentes, les différences de durée d'évolution de l'infection chez les témoins et chez les sujets supposés prémunis ne fut dans l'ensemble que de quelques jours à quelques semaines en faveur des inhalés préventivement.

Evidemment on pourrait dire qu'il y a eu dans ces tentatives des surinfections; il n'en résulte pas moins que les faits sont là et qu'il faut les interpréter tels qu'ils sont.

Quatrième lot. — Trois vaccinés inhalés et trois témoins neufs reçoivent à la date du 15 mars 1931 une instillation d'émulsion virulente dans l'œil gauche; 11 gouttes de l'émulsion ayant servi aux inhalations virulentes.

Le reste des vaccinés a été gardé comme témoin.

Mortalité en août et septembre.

Ici pas de différence sensible entre l'évolution de l'infection chez les sujets soumis aux inhalations préalables et ensuite aux instillations virulentes. Les ganglions de l'auge rétro-pharyngiens et de l'entrée de la poitrine surtout montrèrent dans les deux groupes de sujets des altérations semblables. Les lésions pulmonaires et même hépatiques (celles-ci beaucoup moins accentuées que dans les cas d'inoculations sous-cutanées bien entendu) furent mieux caractérisées, plus graves chez les témoins; mais en somme c'est d'un intérêt secondaire, puisque l'évolution des lésions ganglionnaires et pulmonaires suivit une marche à peu près parallèle.

CHAPITRE IV

HÉRÉDITÉ DE RÉSISTANCE A LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LES SUJETS ISSUS DE MÈRE IMMUNISÉE.

Le problème de la prédisposition, de la réceptivité ou de la résistance naturelle à la tuberculose spontanée, humaine ou animale, a fait l'objet de bien des opinions, ainsi que de bien des discussions.

Les opinions ont été basées sur l'observation des faits, l'expérience clinique prolongée et le jugement individuel des biologistes étudiant ce problème particulier de l'hérédité pathologique; mais l'expérimentation directe est loin, pensons-nous, d'avoir été suffisamment mise à contribution pour donner les solutions, sans nul doute fort complexes de ce redoutable problème.

Ayant réussi, par le procédé que nous avons exposé plus haut, à retarder les effets d'inoculations bacillaires virulentes, à doses relativement faibles, mais vraisemblablement encore excessives, nous en avons recherché les effets héréditaires.

Nous avons utilisé pour cela les descendants de chèvres se trouvant dans les conditions précisées ci-après :

1° Chèvre tuberculeuse (tuberculose expérimentale sans lésions ouvertes).

2° Chèvre normale.

3° Chèvre à résistance anti-bacillaire supposée renforcée, préparée de la façon suivante :

Le 16 décembre 1929, une chèvre blanche jeune reçoit dans la jugulaire une injection intra-veineuse de l'émulsion bacillaire térébenthinée plus huile de foie de morue (émulsion térébenthinée huilée), émulsion de 2 centigrammes par centimètres cubes après contact pendant trois mois et demi.

L'injection faite, la chèvre présente un peu d'accélération respiratoire.

Quatre jours après, elle reçoit 2 centimètres cubes d'émulsion à 3 centigrammes par centimètre cube dans le pli de l'aîne gauche, culture d'un mois sur pomme de terre, après contact avec l'essence de térébenthine pendant vingt minutes.

Deux jours après le membre est engorgé, douloureux, œdémateux, ce qui est très naturel du fait de l'action de l'essence de térébenthine.

Le 2 janvier, le membre est moins œdématisé qu'à la 48^e heure, mais il y a légère hypertrophie du ganglion inguinal.

Le 22 janvier, cette chèvre reçoit encore une injection de 2 centimètres cubes d'émulsion térébenthinée par voie intra-dermique en plusieurs points du cou.

Le 10 février 1930, elle présente de l'hypertrophie légère du ganglion prescapulaire correspondant avec nécrose ou mieux exfoliation cutanée superficielle locale au niveau des points d'injection.

Le 26 février, on note de l'hypertrophie du ganglion mammaire.

En résumé, cette chèvre a reçu successivement une injection intra-veineuse, une injection sous-cutanée et une injection intra-dermique de bacilles térébenthinés *durant sa gestation*.

Le 3 mars 1930, elle met au monde un petit bouc qui nous a servi pour notre expérience de résistance d'hérédité.

Signalons tout de suite que l'intra-dermo réaction pratiquée avant l'inoculation virulente chez ce jeune bouc fut négative.

EXPÉRIENCE. — Quatre descendants approximativement de même âge; à quelques jours près, élevés par leurs mères respectives, mais arrivés au sevrage, vigoureux et bien portants tous, sont utilisés comme suit :

- a) Chevrete issue de mère tuberculeuse,
- b) Chevrete issue de mère saine,
- c) Bouc issu de mère saine,
- d) Bouc issu de la mère préparée en vue d'une immunisation possible, comme il est indiqué ci-dessus.

Chaque sujet reçoit le 24 juin 1930, en injection intraveineuse (jugulaire) une même dose d'une émulsion de lésions ganglionnaires

de tuberculose bovine naturelle; émulsions dans eau bouillie filtrée sur linge stérilisé.

Ces inoculations ne sont suivies d'aucun trouble apparent durant deux à trois semaines, tous ces jeunes chevreaux paraissent vifs, alertes et vigoureux, puis progressivement, et très rapidement, les conséquences prévues, en partie tout au moins, se déroulent, se caractérisent tout d'abord par de la toux, de l'accélération respiratoire, de la fièvre, de l'essoufflement, de l'amaigrissement, de la perte d'appétit.

Et ce qui mérite d'être mentionné, c'est que ces manifestations se produisent chez *tous* les sujets en expérience à un degré quelque peu différent, selon la rapidité d'évolution, mais enfin chez tous sans exception.

Sans insister davantage et sans vouloir chercher *à priori* des explications, les résultats furent les suivants :

14 août 1930, mort du sujet *a*) n° 1 issu de mère tuberculeuse. Autopsie : tuberculose miliaire sur les deux poumons; hépatisation globale avec infiltration œdémateuse interstitielle.

30 août 1930, mort du sujet *b*) n° 2 issu de mère normale. Autopsie : tuberculose miliaire des deux poumons infiltration œdémateuse interstitielle globale des deux poumons.

Le 8 septembre 1930, mort du sujet *c*) n° 3, issu de mère normale. Mêmes localisations et mêmes lésions que chez les deux sujets précédents.

Quant au sujet *d*) n° 4, issu de mère à résistance renforcée, il a présenté courant d'août et septembre de la toux sans expectoration, un peu d'amaigrissement, puis tout est rentré dans l'ordre sans trouble extérieur persistant.

L'appétit et l'embonpoint sont revenus, et à la date du 30 décembre 1931 cette situation persiste.

Tuberculiné par intra-dermo palpébrale le 6 novembre 1930 en même temps que sa mère, il a fait, comme elle, une réaction positive très intense, réaction d'allergie pure si l'organisme a réellement bénéficié d'une résistance spécifique sans infection dès la naissance, ou d'allergie acquise si cet organisme s'est débarrassé de son infection expérimentale, ce qui serait d'ailleurs invraisemblable; ou enfin réaction allergique d'infection latente ou d'immobilité, si l'infection a été simplement stabilisée et rendue non évolutive, du fait d'une résistance congénitale; l'avenir restant incertain.

Voilà les trois explications qu'il semble possible de donner à cette manifestation, mais quelle que soit la vraie, incontes-

tablement ce sujet a bénéficié d'une résistance native très accusée.

Cette expérience a besoin d'être reprise de la même façon sur une grande échelle avant de pouvoir conclure quoi que ce soit, mais elle a dès maintenant assez d'intérêt pour figurer dans un travail de recherches.

Il y a plus à entrevoir. Il y a lieu de se demander si les circonstances et conditions organiques durant lesquelles s'effectuent l'ovogénèse et la spermatogénèse n'influent pas sur la qualité de la graine au point de vue résistance à la tuberculose, puisqu'il semble qu'une défense anti-bacillaire provoquée artificiellement durant la gestation c'est-à-dire durant l'évolution embryonnaire et foetale, communique au nouveau-né des qualités déterminées.

Ce n'est là qu'une vue de l'imagination, elle ne saurait pour le moment avoir d'autre valeur.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE A L'AIDE DES ÉMULSIONS BACILLAIRES TÉRÉBENTHINÉES.

Nouvelle propriété de sérum spécifique.

Le diagnostic de la tuberculose sous ses formes cachées est toujours un problème délicat tant qu'il n'existe pas de signe clinique appréciable.

Malgré les multiples méthodes auxquelles on peut avoir recours ou donner la préférence : réactions à la tuberculine, cuti-réaction, ophtalmoréaction, intra-dermo-réaction, injection sous-cutanée, réaction sérique, précipito-réaction, déviation du complément, la certitude est difficile à acquérir parce que nous n'avons pas en médecine vétérinaire la possibilité pratique de recourir à la radioscopie ou la radiographie comme en médecine humaine. La radioscopie est facile au laboratoire, chez les petites espèces (chèvres), mais en pratique elle est encore irréalisable chez les bovidés.

Si les réactions à la tuberculine étaient toujours caractéristiques, nettement positives ou négatives elles laisseraient moins dans l'embarras, ne donneraient pas lieu à des contestations souvent onéreuses et regrettables en matière de police sanitaire des animaux; encore que le problème de l'allergie positive ménage sans doute bien des surprises.

Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi, nombreux sont les cas dans lesquels on reste dans le doute que l'on ait ou non combiné deux épreuves simultanées identiques ou

différentes, susceptibles de se confirmer. Il faut remettre à plus tard une nouvelle intervention, avant de pouvoir se prononcer avec certitude.

Les épreuves de la réaction de Vernes, de la déviation du complément sont suffisamment délicates pour ne pouvoir être exécutées qu'au laboratoire et par des techniciens spécialisés.

Or, au cours de recherches dont il est parlé précédemment sur l'action de l'essence de térébenthine sur le bacille tuberculeux, sur son évolution, sur les caractéristiques et les conséquences des abcès de fixation avec bacilles térébenthinés, j'ai mis en évidence une réaction qui peut être intéressante, même dans le domaine de la clinique courante, pour un diagnostic à temps, ainsi que pour une confirmation, ou une infirmation d'un diagnostic.

Cette réaction peut constituer en somme un diagnostic d'appui ou de contrôle. Voici en quoi elle consiste et comment elle doit être exécutée.

1° Préparer une émulsion de bacille tuberculeux frais dans de l'essence de térébenthine rectifiée, au titrage de 1 centigramme de bacilles par centimètre cube, cette émulsion doit être préparée à l'avance, et peut être conservée fort longtemps sans aucun danger dans un flacon à billes, les bacilles étant rapidement tués.

2° recueillir du sang, puis du sérum des animaux tuberculeux ou suspects de tuberculose, chauffé à 56° pendant une demi-heure, dilué au 1/10 avec l'eau physiologique à 8 gr. 1/2 p. ‰.

3° faire des mélanges de sérum dilué, émulsion bacillaire térébenthinée dans les proportions suivantes :

Sérum	3 c. c.
Emulsion	2 c. c.

agiter le mélange à plusieurs reprises par rotation.

Utiliser des tubes à essai d'au moins 1 centimètre cube de



A

B

A = Réaction positive.

B = Réaction négative.

diamètre, boucher hermétiquement avec des bouchons de liège pour éviter l'évaporation, la concentration et l'oxydation de l'essence.

Le mélange par agitation se disloque rapidement, la dissolution émulsion térébenthinée surnage le sérum, il est indiqué de laisser les tubes inclinés à 45°.

Avec les sérums de bêtes non tuberculeuses la dislocation du mélange se reproduit toujours, le sérum reprend et conserve son aspect normal.

Avec les sérums d'animaux tuberculeux, le sérum devient progressivement opalescent et lactescent, partie des éléments en suspension dans l'essence de térébenthine passant dans le sérum et se trouvant fixées (temporairement tout au moins), ainsi que le démontre l'épreuve photographique ci-dessus. Il semble que le sérum des tuberculeux a la propriété de retenir et fixer des particules en suspension dans l'émulsion, alors que le sérum normal n'a pas cette propriété et reste clair.

La réaction s'accroît avec le temps, dans certains cas elle se produit rapidement, d'autres fois elle est plus lente (1 à 12 heures). Ce pouvoir du sérum tuberculeux est dû à une substance que nous proposons d'appeler Fixine comme agglutinine et précipitine.

Il ne s'agit pas d'une précipitation, car le filtrat d'émulsion térébenthinée sur papier ne donne pas cette réaction.

La distinction entre les réactions positives et négatives est donc très simple : réaction positive, le sérum suspect devient et reste opalescent au bout et au-delà de 24 heures, après plusieurs séances d'agitation du mélange; réaction négative, le sérum suspect redevient clair et reprend son aspect même après plusieurs séances d'agitation du mélange.

La réaction peut être recherchée et réalisée facilement, l'émulsion n'étant pas virulente, les bacilles étant tués par l'essence de térébenthine en dix à quinze minutes suivant les souches et l'âge des cultures.

Notre réaction a été faite avec 50 sérums de bovins et caprins, dont 40 ont été contrôlés à l'intra-dermo-réaction et une dizaine d'autres à l'autopsie.

Les animaux ont été saignés le matin chacun de 20 centimètres cubes dans des tubes à essai stériles, les sérums ont été recueillis le lendemain, et mis à l'épreuve de notre réaction.

Une demi-heure après la saignée on a fait une intra-dermo caudale et un intra-palpébrale à chaque animal.

Notre réaction concorde bien avec les résultats des tuberculinations.

° EXPÉRIENCE : 17 janvier 1930. — A 11 heures on saigne 20 vaches puis on tuberculine.

18 janvier 1930. — On recueille le sérum et on fait l'épreuve de séro-réaction.

Le sérum recueilli a été chauffé à 56° pendant une demi-heure au bain-marie.

On prend 1 centimètre cube de ce sérum chauffé que l'on met dans 9 centimètres cubes d'eau physiologique à 8 1/2 ‰. On prend 3 centimètres cubes de cette dilution que l'on met en contact avec 2 centimètres cubes d'émulsion térébenthine de deux mois (culture jeune de bacilles bovins sur pomme de terre), et l'on ferme hermétiquement le tube avec un bouchon de liège.

N° 1, le sérum de la bête n° 1 s'est montré positif après la première agitation le sérum étant resté trouble, l'intra-dermo réaction a été positive : après quarante-huit heures.

N° 7, le sérum de l'animal n° 7 s'est montré positif après la troisième agitation, ainsi que l'intra-dermo palpébrale et caudale, par contre, les autres sérums ainsi que les intra-dermo suivies pendant cinq jours, se sont montrés négatifs.

Les sérums ont été mis à l'épreuve de notre réaction sans être chauffés à 56°, à côté des n°s 1 et 7, trois autres 9-10-15 ont présenté un très léger trouble, alors que les intra-dermo étaient complètement négatives.

Il semble qu'il existe un pouvoir de fixation chez certains sérums non chauffés qui disparaît après chauffage à 56°, au bain-marie, pendant une demi-heure.

EXPÉRIENCE : le 18 février 1930. — Sept échantillons de sérums de vaches tuberculeuses, reconnus par la réaction de fixation de complément et intra-dermo tuberculation, positifs, se sont montrés positifs par notre procédé.

Les sérums datant de quelques jours se sont montrés positifs à la 13^e heure après la quatrième agitation.

Tous ces sérums chauffés et dilués au 1/10 ont été essayés pour la réaction avec différentes doses d'émulsion, 2 centimètres cubes d'émulsion, 1 centimètre cube, 1/4 de centimètre cube, à une concentration bacillaire de 1 centigramme par centimètre cube, avec une dose fixe de 3 centimètres cubes de sérum dilué chauffé.

D'autre part, à une concentration de 2 centigrammes par centimètre cube.

Les deux premières se sont montrées plus troubles que les autres.

EXPÉRIENCE. — On tuberculine le 28 août 1929 douze vaches provenant de l'étable M. J...

Après quarante-huit heures une vache présente une réaction caudale énorme; cinq autres, une réaction suspecte; cinquante-quatre heures après, on les saigne toutes.

Le lendemain on recueille le sérum et on fait la réaction avec l'émulsion térébenthinée.

La vache à intra-dermo positive a donné un sérum à réaction positive, ainsi que le sérum des cinq vaches suspectes.

Les autres n'ont fourni que des réactions négatives (l'émulsion étant d'une concentration de 2 cg. par c. c. émulsion de deux mois de contact).

EXPÉRIENCE : *Le 21 décembre 1929.* — Une vache ayant de la méningite tuberculeuse a été tuberculinée par intra-dermo. après quarante-huit heures réaction fortement positive.

On recueille le sang huit jours après; le lendemain le sérum a été soumis à la réaction térébenthinée (émulsions d'un mois et de quatre mois, à une concentration de 2 cg. par c.c.). Le sérum s'est montré fortement positif après une demi-heure dans les deux cas.

Le 12 janvier 1930, on abat la vache, à l'autopsie, on découvre des lésions de l'encéphale (petits nodules); le poumon, la rate et les ganglions intestinaux sont atteints. Dans ces derniers on observe des abcès caséifiés de la grosseur d'un pois.

L'examen microscopique des lésions a révélé la présence du bacille de Koch, alors que l'inoculation du liquide céphalo-rachidien chez le cobaye est restée négative, mais l'inoculation du pus caséeux chez un cobaye a tuberculisé celui-ci.

EXPÉRIENCE. — *Le 1^{er} janvier 1930*, je recueille du sang puis sérum de quatre vaches ayant fourni deux résultats positifs et deux résultats négatifs à l'intra-dermo-réaction. L'une des deux premières

bêtes a été abattue et a présenté des lésions pulmonaires (examen microscopique positif).

Une séro-réaction térébenthinée s'est montrée positive dans les deux premiers cas, négative dans les deux autres.

EXPÉRIENCE. — Le 3 mars 1930. Une vache malade destinée à la dissection a offert le diagnostic : pleuro-pneumonie, matité des deux côtés, râles crépitants, un peu d'hyper sonorité du thorax, température 32°, la séro-réaction s'est montrée fortement positive.

L'animal est mort trois jours après : à l'autopsie on a trouvé de l'hypertrophie des ganglions lombo-aortiques et des ganglions intestinaux avec des foyers nécrotiques.

Ces lésions démontrent que l'animal était atteint de pasteurellose alors qu'on a pas pu mettre en évidence des lésions macroscopiques de la tuberculose.

EXPÉRIENCE. — Essais chez les chèvres : tuberculose expérimentale.

Le 29 janvier 1929, on a saigné deux chèvres tuberculeuses : tuberculose inoculée le 2 novembre 1928, avec des cultures souche tuberculose bovine, et deux autres chèvres saines (intra-dermo tuberculation négative).

Après vingt-quatre heures, on soumet les sérums de ces chèvres à la séro-réaction térébenthinée; les deux premiers se sont montrés positifs après une demi-heure, alors que les deux autres se sont montrés négatifs.

Le 7 novembre 1929. — On recueille le sang de deux chèvres, l'une tuberculeuse (tuberculose expérimentale) et l'autre saine.

On fait la réaction, le sérum de la première s'est montré positif après la quatrième agitation, alors que pour la seconde, celui-ci est resté négatif.

EXPÉRIENCE. — Avec le sérum de chien.

Le 16 novembre 1929. — On saigne deux chiens dont l'un tuberculeux (réaction de fixation du complément positive) et l'autre sain. Les sérums sont soumis à notre réaction.

Le sérum du chien tuberculeux est devenu immédiatement trouble, le trouble s'accroissant au repos; alors que le sérum du chien sain présentant un trouble immédiat s'est éclairci complètement après une demi-heure de repos.

Le chien tuberculeux est mort le 17 novembre. L'autopsie a révélé une pneumonie tuberculeuse aiguë avec des grosses cavernes.

EXPÉRIENCE avec le sérum de cobaye tuberculeux.

Le 24 avril 1929. On saigne cinq cobayes tuberculeux (tuberculose de deux mois) l'inoculation virulente ayant été faite à la face interne

de la cuisse, avec une petite quantité de culture de bacilles d'origine bovine. Avec cinq autres cobayes témoins on recueille les sérums le 25 avril 1929 et on les soumet à notre réaction, dans des tubes de différents calibres : tubes à essai et petits tubes à agglutination. Une première série de réactions a été faite dans des tubes bouchés; une seconde série dans des tubes non bouchés.

Dans le premier cas, le sérum des tuberculeux s'est montré trouble, le trouble s'accroissant avec le temps, alors que celui des cobayes sains s'est éclairci après une demi-heure dans les tubes à essai hermétiquement bouchés.

Dans les petits tubes à agglutination tous se montrèrent troubles, sans dislocation de liquide même après vingt-quatre et quarante-huit heures; l'émulsion et le sérum étant pris en gelée.

Dans la série n° 2 (tubes à essai non bouchés) le sérum se montre trouble dans les cas positifs et un peu moins dans les cas négatifs.

Dans les petits tubes à essai, l'émulsion et le sérum se sont pris en gelée.

Il y a donc une question de détail de technique qu'il importe de ne pas oublier, le diamètre des tubes jouant un rôle important sur la cohésion des émulsions.

J'ai essayé enfin de faire cette réaction avec la tuberculine diluée, au lieu du sérum tuberculeux, le résultat a été complètement négatif, la tuberculine reste toujours claire.

En résumé : Notre réaction térébenthinée permet de donner des résultats complémentaires sur le diagnostic de la tuberculose, à condition de respecter certaines précisions citées ci-après :

1° Emulsion bacillaire térébenthinée de deux mois; 1 à 2 centigrammes par centimètre cube, culture jeune sur pomme de terre.

2° Le sérum de l'animal suspect doit être jaune clair, dilué au 1/10 surtout pour les bovidés adultes et chauffé à 56° pendant une demi-heure.

3° La réaction doit être faite dans des tubes à essai d'au moins 1 centimètre cube de diamètre et bouchés hermétiquement avec des bouchons de liège.

La tuberculation augmente le pouvoir de réaction du sérum tuberculeux, alors qu'elle n'a aucune action sur le sérum sain.

CONCLUSIONS

J'ai exposé au début de ce travail l'idée dominante qui m'avait guidé et poussé à l'entreprendre. J'avais cru que le temps me permettrait d'arriver rapidement à des résultats précis, et je me suis aperçu bien vite qu'en matière de recherches sur la tuberculose, l'expérimentation ne peut marcher qu'avec lenteur et prudence.

Chaque sujet d'expérience a une individualité propre, qui fait que, soumis exactement aux mêmes influences morbides, il ne réagit pas toujours exactement de la même façon qu'un autre animal de même origine et de mêmes conditions physiologiques apparentes. J'ai appris ainsi combien des appréciations prématurées pouvaient être erronées et différer des réalités lointaines, de telle sorte qu'après plus de trois années de travail ininterrompu, j'en arrive à mesurer tout ce qu'il y a d'incomplet dans le travail que j'ai l'honneur de soumettre à mes juges. Chaque résultat obtenu prévu ou inattendu, m'a fait entrevoir de nouvelles voies de recherches. Les nécessités m'imposent d'en fixer une première étape, en attendant que je puisse m'engager plus avant dans la poursuite de mes objectifs.

Dès maintenant, je pense qu'il m'est permis de formuler les quelques conclusions qui paraissent découler des résultats enregistrés :

1° L'essence de térébenthine possède *in vitro* une puissance de stérilisation rapide vis-à-vis des bacilles tuberculeux (cultures de tuberculose bovine en émulsion térébenthinée);

2° Les injections sous-cutanées ou intra-veineuses de

bacilles térébenthinés tués, modifient et renforcent la résistance des animaux d'expériences soumis ensuite aux infections virulentes mais il n'apparaît pas que cette augmentation de résistance puisse actuellement se montrer susceptible d'une application pratique quelconque;

3° Les injections mixtes : intra-veineuses, sous-cutanées et intra-dermiques, de bacilles térébenthinés tués, *pratiquées durant la gestation* paraissent retentir sur les fœtus et augmenter leur résistance à des infections bacillaires expérimentales minima;

4° Le sérum des animaux tuberculeux retient et fixe partie des constituants des émulsions bacillaires térébenthinées titrées (*Réaction à la Fixine*).

Vu : LE DOYEN :

BALTHAZARD.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS;
POUR LE RECTEUR L'INSPECTEUR DE L'ACADÉMIE :

PERRON.

BIBLIOGRAPHIE

- CALMETTE (A.). — Fréquence et distribution géographique de l'infection tuberculeuse. (*L'infection Bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, 3^e édition, Paris, 1927, p. 671).
- Phénomène de floculation séroréaction à la Résorcine. (*L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, 3^e édition, Paris, 1927, p. 471).
 - Transmission héréditaire des Anticorps tuberculeux. (*L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, 3^e édition, Paris, 1927, p. 631).
- GALTIER (V.). — Action de l'essence de térébenthine sur les virus. (*Journal de médecine vétérinaire et de zootechnie*, avril 1901, p. 193).
- COURMONT (3) et PANISSET (4). — Séro diagnostic par l'agglutination. (*Précis de microbiologie des maladies infectieuses des animaux*, Paris, 1914, p. 523).
- HRUSKA (Ch.) et PFENNINGER (W.). — Le diagnostic de la tuberculose chez les bovidés au moyen de l'antigène de Besredka. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1921, p. 96).
- MOUSSU (G.). — Action tardive des dérivés bacillaires chlorés. (*C. R. de l'académie des sciences*, 6 janvier 1908, p. 44).
- De l'emploi de la tuberculine dans le diagnostic de la tuberculose et en Police Sanitaire. (*C. R. de l'académie d'agriculture*, janvier 1932, p. 54).
 - Propriétés physiologiques des bacilles tuberculeux chlorés. (*C. R. de l'académie des sciences*, 23 décembre 1907, p. 1359).
- NOCARD et LECLAINCHE. — Diagnostic de la tuberculose sur l'animal vivant. (*Les maladies microbiennes des animaux*, t. II, Paris, 1903, p. 74).
- PANISSET (L.) et VERGE (J.). — La réaction de déviation du complément dans le diagnostic de la tuberculose des animaux domestiques. (*Annales de l'Institut Pasteur*, octobre 1922, p. 690).

- Les réactions de fixation dans l'entérite hypertrophiante au moyen d'antigène tuberculeux. (*Bull. Société centrale de méd. vét.* Séance du 6 juillet, 1922, p. 321).
- PEDRA DOMINGO et EMMANUEL PIERA. — Modifications produites par l'essence de térébenthine sur l'acido-résistance du bacille tuberculeux. (*C. R. Société de Biologie*, 12 juillet 1923, p. 1231).
- VALLÉE (H.) et PANISSET (L.). — Prophylaxie des tuberculoses animales, choix et application des mesures sanitaires. (*Les tuberculoses animales*, Paris, 1920, p. 318).
- La question des défaillances à la tuberculine. (*Les tuberculoses animales*, Paris, 1920, p. 190).
- VERGE (J.). — Le diagnostic de la tuberculose des animaux domestiques par la méthode de déviation du complément. (*Rec. Méd. Vét.*, mars 1923, p. 140.)

TABLE DES MATIÈRES

Quelques recherches expérimentales sur la tuberculose. . . .	11
--	----

CHAPITRE PREMIER

Contribution à l'étude de l'action de l'essence de térébenthine sur le bacille tuberculeux de culture artificielle.	15
Emulsion térébenthine de bacille de Koch.	15
Modification d'acido-résistance de bacilles par l'essence de térébenthine	15
Action antiseptique de l'essence de térébenthine sur le bacille de Koch	17

CHAPITRE II

Contribution à l'étude de l'action des bacilles térébenthinés en injections sous-cutanées ou intra-veineuses.	21
Modifications des bacilles dans les abcès de fixation, essai d'immunisation par injections sous-cutanées.	21
Expériences sur des cobayes.	27
Expériences sur des chèvres.	29
Essais par inoculations intra-veineuses	30

CHAPITRE III

Contribution à l'étude de l'action des bacilles térébenthinés. Expérience par inhalations d'émulsions térébenthinées sui- vies d'inhalations virulentes.	35
--	----

CHAPITRE IV

Hérédité de résistance à la tuberculose expérimentale chez les sujets issus de mère immunisée	39
Contribution à l'étude du diagnostic sérologique de la tuber- culose à l'aide des émulsions bacillaires térébenthinées . .	43
Nouvelle propriété de sérum spécifique.	43
CONCLUSIONS	51

